Maja Hempel

Spinale Muskelatrophie

Maja Hempel

Steckbrief

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine neuromuskuläre Erkrankung, charakterisiert durch eine progrediente symmetrische proximal betonte Muskelschwäche. Manifestationsalter und Progression sind vor allem genetisch determiniert und unterteilen die SMA in 5 Typen (SMA 0–IV).

Aktuelles

- Die seit 2017 zugelassene und sehr erfolgreiche Gentherapie hat 2021 zur Aufnahme der SMA als Erkrankung im Neugeborenenscreening in Deutschland geführt.

Synonyme

- SMA
- SMA I wurde auch als akute SMA oder Werding-Hoffmann-Erkrankung bezeichnet, SMA II als chronische SMA oder Dubowitz-Erkrankung, SMA III als juvenile SMA oder Kugelberg-Welander-Erkrankung, SMA IV als Adult-Onset-SMA. Diese Bezeichnungen sollten heute nicht mehr gewählt werden

Keywords

- spinale Muskelatrophie
- Muskelschwäche
- muskuläre Hypotonie
- SMA
- *SMN1*-Gen
- Gentherapie

Definition

Die spinale Muskelatrophie ist eine autosomal-rezessive neuromuskuläre Erkrankung, verursacht durch pathogene Varianten im *SMN1*-Gen und charakterisiert durch eine progrediente symmetrische und proximal betonte Muskelschwäche. Erkrankungsalter und -verlauf sind variabel und miteinander korreliert, teilen die SMA klinisch in 5 Typen ein (SMA 0–IV) und werden maßgeblich durch den Genotyp (Anzahl der *SMN2*-Genkopien) bestimmt.

Epidemiologie

Häufigkeit

- populationsabhängig, für weiße Europäer etwa 1:8000

Altersgipfel

- in Abhängigkeit vom SMA-Typ Manifestation pränatal (SMA 0) bis zum Erwachsenenalter (SMA IV)

Geschlechtsverteilung

- ausgeglichen

Prädisponierende Faktoren

- Eltern Anlageträger für SMA

Ätiologie und Pathogenese

- pathogene Variante in *SMN1*, in 95% der Fälle Deletion von Exon 7 des *SMN1*-Gens
- *SMN1* codiert (ebenso wie *SMN2*) das SMN („survival motor neuron protein“), welches für die Aufrechterhaltung der Funktion des 2. Motorneurons notwendig ist.
- *SMN2* codiert ein 99% identisches, aber instabiles SMN.

Klassifikation und Risikostratifizierung

- Bei allen SMA-Typen liegt eine biallelische pathogene Variante in *SMN1* vor, zumeist eine Deletion von Exon 7.
- Der Phänotyp wird maßgeblich durch die Anzahl der *SMN2*-Genkopien bestimmt (Tab. 465.1).

Tab. 465.1 Klassifikation der SMA nach Genotyp.

Phänotyp	Manifestationsalter	Leitsymptom	Lebenserwartung ohne Therapie	vorherrschender *SMN2*-Genotyp
SMA 0	pränatal	schwere Muskelhypotonie, Ateminsuffizienz, Areflexie	wenige Wochen	1 *SMN2*-Genkopie
SMA I	<6 Monate	Regression, Muskelschwäche	<24 Monate	1–2 *SMN2*-Genkopien
SMA II	6–18 Monate	motorische Entwicklungsstörung und Regression, proximale Muskelschwäche	bis ins Erwachsenen-alter	2–3 *SMN2*-Genkopien
SMA III	>18 Monate	Regression, proximale Muskelschwäche	unbeeinträchtigt	3–>4 *SMN2*-Genkopien
SMA IV	Erwachsenenalter	proximale Muskelschwäche	unbeeinträchtigt	3–>4 *SMN2*-Genkopien

Symptomatik

- Leitsymptome sind eine progrediente symmetrische und proximal betonte Muskelschwäche, reduzierte/fehlende Muskeleigenreflexe, Zungenfaszikulationen und Handtremor bei unbeeinträchtigter Kognition.
- Manifestationsalter, Verlauf, Prognose und assoziierte Symptome sind abhängig vom Genotyp-assoziierten Typ der SMA (Tab. 465.2).
- Als eine seltene Komplikation der SMA kann eine akute schwere metabolische Azidose auftreten, insbesondere bei hinzukommender Erkrankung oder Fasten.

Tab. 465.2 Übersicht zum klinischen Bild der SMA 0–IV.

SMA-Typ	Manifestationsalter	erlangte Fähigkeiten				weitere Symptome (neben den oben genannten)	Lebenserwa ohne Thera
		Atmen	Sitzen	Stehen	Laufen		

SMA-Typ	Manifestationsalter	erlangte Fähigkeiten				weitere Symptome (neben den oben genannten)	Lebenserwa ohne Thera
		Atmen	Sitzen	Stehen	Laufen		
SMA 0	pränatal	nein	nein	nein	nein	reduzierte Kindesbewegungen intrauterin, schwere Muskelhypotonie, Ateminsuffizienz, Kontrakturen	wenige Wochen
SMA I	<6 Monate	ja	nein	nein	nein	proximale Muskelschwäche unter initialer Aussparung der Gesichtsmuskulatur, Regression, progressive Atem- und Schluckstörung, paradoxe Atmung	<2 Jahre
SMA II	6–18 Monate	ja	ja	nein	nein	motorische Entwicklungsstörung und Regression, Skoliosis, progrediente Atemstörung	bis ins Erwachse
SMA III	>18 Monate	ja	ja	ja	mit Hilfe	Regression, proximale Muskelschwäche v.a. der unteren Extremitäten, Müdigkeit	unbeeinträchtig
SMA IV	Erwachsenenalter	ja	ja	ja	ja	proximale Muskelschwäche v.a., von M. deltoideus, triceps und quadriceps, Müdigkeit	unbeeinträchtig

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Die klinische Diagnose einer SMA sollte, insbesondere bei Kindern, umgehend molekulargenetisch gesichert werden, um fundiert Therapieentscheidungen treffen zu können (Abb. 465.1).
- Seit 2021, mit der Etablierung des SMA-Neugeborenenscreenings, wird zunehmend die genetische Diagnose einer SMA vor Auftreten der ersten Symptome gestellt, was den Erfolg der Gentherapie deutlich verbessert.

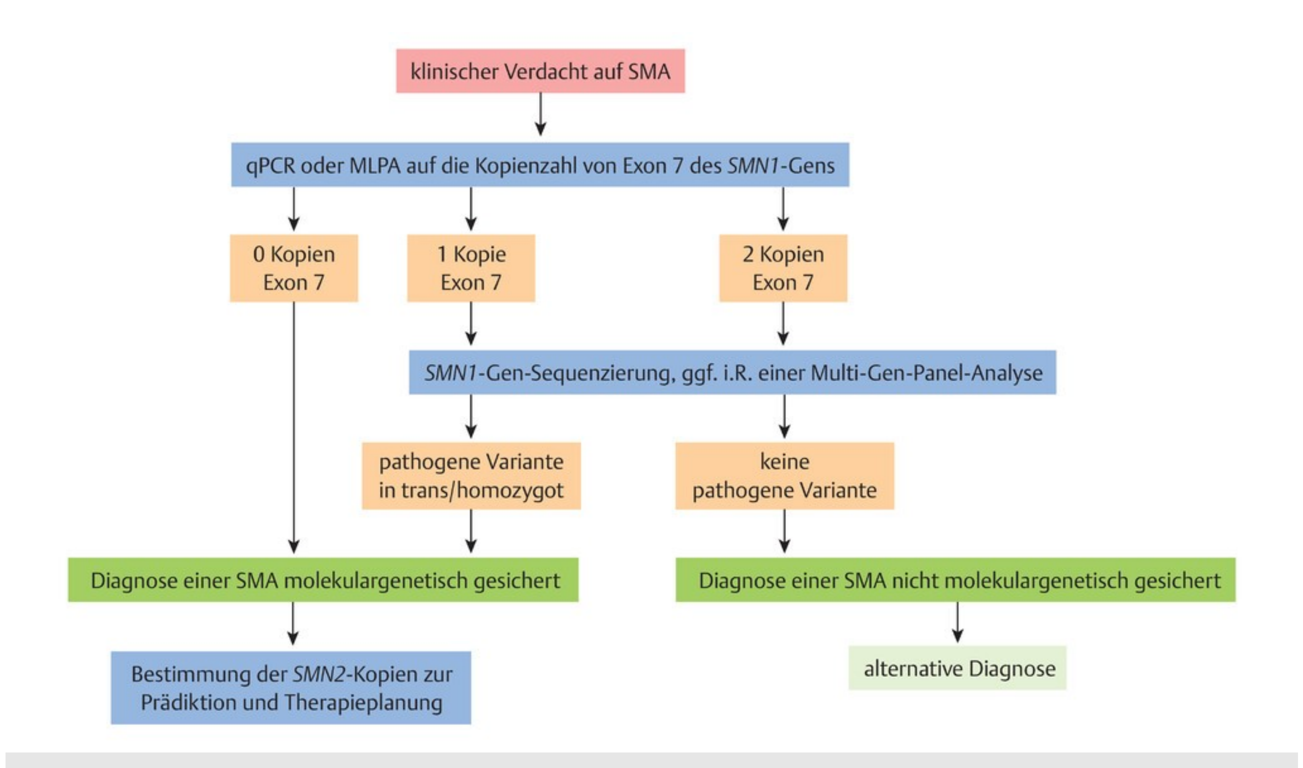


Abb. 465.1 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf SMA.

Anamnese

- Schwangerschaft: Kindsbewegungen, Polyhydramnion, Ultraschallbefunde
- Geburt/Neugeborenenperiode: Maße, Adaptation, Atmung, Trinken, Muskeltonus
- Säuglingsalter: erreichte Meilensteine, Bewegungsmuster, Muskeltonus, motorische Regression, Schluckstörung
- Kleinkindalter: Muskeltonus, erreichte Meilensteine, motorische Regression, Belastbarkeit, Bewegungsmuster, Schluckstörung
- Schulalter: Muskeltonus, motorische Fähigkeiten, motorische Regression, Belastbarkeit, Bewegungsmuster, Schluckstörung
- Familienanamnese mit der Frage nach Verwandten mit neuromuskulärer Erkrankung/ Sterben nach der Geburt

Körperliche Untersuchung

- aktuelle Maße, auch Kopfumfang
- eingehende klinische Untersuchung einschließlich Ernährungsstatus, Atemmuster
- eingehende neurologische Untersuchung: Muskeltonus, Kontrakturen, Handtremor, Muskeleigenreflexe

Labor

- CK (Kreatinkinase): Ausschluss HyperCKämie
- bei hinzukommender Erkrankung/Fasten: wiederholte BGA (Blutgasanalyse) zum Ausschluss/zur Abklärung einer metabolischen Azidose

Genetische Analysen

Molekulargenetische Untersuchung

- mind. 2ml EDTA-Blut (EDTA = ethylene diamine tetraacetic acid, Ethylendiamintetraessigsäure)
- Nachweis/Ausschluss der Deletion von Exon 7 des *SMN1*-Gens durch qPCR oder MLPA:
  - 95%: homozygote Deletion von Exon 7 des *SMN1*-Gens
  - 2–5%: Deletion von Exon 7 compound-heterozygot mit einer pathogenen Variante im *SMN1*-Gen
  - Biallelische pathogene *SMN1*-Genvarianten als Ursache einer SMA sind sehr selten und am ehesten bei Betroffenen konsanguiner Eltern zu finden.

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- symptombezogen

Röntgen

- ggf. bei Skoliosis

Instrumentelle Diagnostik

Spirometrie

- bei Klein- und Schulkindern zur Messung der Vitalkapazität

24-Stunden-pH-Metrie

- bei V.a. gastroösophagealen Reflux

Polysomnografie

- nächtliche Hypoventilation

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 465.3

Tab. 465.3 Differenzialdiagnosen der spinalen Muskelatrophie.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/oder Befunde	Sicherung der Diagnose
SMARD (DD zur SMA 0)	häufig	distal betonte Muskelschwäche, Zwerchfellparese	Nachweis einer pathogenen Variante in *IGHMBP2*
Prader-Willi-Syndrom (DD zur SMA 0)	häufig	selten Ateminsuffizienz	Nachweis einer Imprintingstörung in 15q11.2
kongenitale myotone Dystrophie Typ 1	gelegentlich	ausgeprägte faziale Muskelschwäche, Mütter zumeist symptomatisch mit DM1	Nachweis einer Repeat-Expansion im *DMPK*-Gen
kongenitale muskuläre Dystrophie	häufig	ZNS- und/oder Augenauffälligkeiten	Nachweis von mit kongenitalen Muskeldystrophie assoziierten Genvarianten
kongenitale Myopathien	häufig	je nach Myopathie	Nachweis der mit kongenitaler Myopathie assoziierten Genvarianten
Duchenne-Muskeldystrophie	häufig	hohe CK	Nachweis einer pathogenen Variante in *DMD*
Botulismus	selten	akutes Auftreten, proximale Hirnnervenlähmung	kein Nachweis einer biallelischen pathogenen Variante in *SMN1*
periphere Neuropathien	häufig	zumeist distal betonte Myopathie	Nachweis von mit peripheren Neuropathien assoziierten Genvarianten

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Die Therapie der SMA hat sich mit der Einführung der Gentherapie und der Aufnahme der SMA in das Neugeborenenscreening deutlich verändert.

Allgemeine Maßnahmen

- in Abhängigkeit vom Phänotyp: Sicherstellen einer ausreichenden Ernährung, Rehabilitation, Hilfsmittel, ggf. palliative Versorgung

Konservative Therapie

- Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie

Pharmakotherapie

- früher, möglichst präsymptomatischer Behandlungsbeginn mit Nusinersen (Antisense-Oligonukleotid) oder Onasemnogene abeparvovec-xioi (Genersatztherapie) für Patienten mit 2–3 *SMN2*-Genkopien unabhängig vom Vorliegen von Symptomen
- zurückhaltende Behandlung bei Patienten mit 0 oder 1 *SMN2*-Genkopie aufgrund der zumeist bereits vorliegenden Symptome und der eingeschränkten Prognose

- zurückhaltende Behandlung bei ≥4 *SMN2*-Genkopien aufgrund des zumeist späten Erkrankungsbeginns und milden Verlaufs mit regelmäßiger klinischer Evaluation
- Behandlung des gastroösophagealen Refluxes
- Reduktion des Speichelflusses
- Behandlung der Obstipation

Interventionelle Therapie

Gastrostoma/PEG

- bei Ernährungsstörung

Nicht invasive/ggf. invasive Beatmung

- bei Hypoventilation
- zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung, der Entfaltung der Lunge, des Schlafs

Operative Therapie

- ggf. Korrektur der Skoliose
- Behandlung einer schmerzhaften Hüftluxation

Nachsorge

- Betreuung in einem neuromuskulären Zentrum im interdisziplinären Team aus Neuropädiatern, Physiotherapeuten

Verlauf und Prognose

- progredient verlaufende Erkrankung
- Lebenserwartung abhängig vom *SMN2*-Genotyp, s. Tab. 465.1
- durch Gentherapie Verlangsamung der Progression/Verbesserung der Lebenserwartung anzunehmen, langfristige Studien fehlen bis dato

Literatur

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Butchbach ME. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implica tions for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. Front Mol Bio sci 2016; 3: 7
- [2] Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A et al. Treatment Algorithm for Infants Diagno sed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. J Neuromuscul Dis 2018; 5: 145–158
- [3] Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. In: Adam MP, Mirzaa GM, P agon RA et al., Hrsg. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 2000

Wichtige Internetadressen

- Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM), Diagnosegruppe SMA: www.dgm.org/diagnosegruppe/sma; Stand: 26.10.2023

Quelle:

Hempel M. Spinale Muskelatrophie. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/1ZR1XZRE